

미세유두상갑상선암의 갑상선 절제 범위

울산대학교 의과대학 서울아산병원 내분비외과학교실

홍 석 준

Surgical Extent of Thyroidectomy for Papillary Thyroid Microcarcinoma

Suck Joon Hong, M.D.

The incidence of PTMC (papillary thyroid microcarcinoma) has rapidly increased recently due to the application of ultrasonography to the thyroid. The good prognosis of PTMC is well known with a mortality rate of less than 1%. However, there is controversy about the surgical extent of thyroidectomy for PTMC patients between surgeons and endocrinologists due to differences in understanding the clinical properties of PTMC, while having a difference in basic concepts in the treatment and follow up strategy for PTMC patients. Total thyroidectomy is recommended for PTMC patients because there is no major difference in the rate of lymph node metastasis, extrathyroidal extension, multiplicity between the PTMC and PTC over 1 cm in size and although rare, occasional distant metastasis and mortality cases could be developed. However, there is no evidence of benefit of total thyroidectomy for the survival rate of PTMC patients. The microscopic lymph node metastasis and extrathyroidal extension are not prognostic factors for the survival or recurrence in PTMC. The clinical lateral neck lymph node metastasis and multiplicity has been proposed as valuable prognostic factors in micropapillary carcinoma and these factors could be assessed accurately by ultrasonography preoperatively. A decision on the proper extent of thyroidectomy could be possible in most PTMC patients. This article summarizes available data and concludes that routine total thyroidectomy for PTMC patients is not rational. (Korean J Endocrine Surg 2011;11:1-11)

Key Words: Papillary thyroid microcarcinoma, Thyroidectomy, Surgical extent, Prognostic factors

중심 단어: 미세유두상갑상선암, 갑상선 절제, 절

제 범위, 예후인자

Department of Surgery, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

서 론

근래에 국내뿐 아니라 세계적으로 초음파검사의 영향으로 종양의 크기가 1 cm 이하인 미세유두상갑상선암이 급증하고 있으며 미세유두상갑상선암의 적절한 치료에 대하여 논란이 계속되고 있다. 미세유두상갑상선암을 바로 수술하지 말고 관찰하면서 크기가 증가하거나 전이가 있을때만 수술하자는 극단적으로 보존적인 주장부터(1) 갑상선전절제 및 방사성요오드 치료 등 1 cm 이상의 유두상갑상선암과 똑같이 적극적으로 치료해야 한다는 주장까지(2-5) 다양한 견해가 있다.

저자의 개인적인 의견으로는 수술하지 않고 관찰하자는 주장은 타당성을 인정받기 위해서는 관찰기간이 좀 더 필요하다고 생각되며(1993년부터 관찰시작함) 아직은 미세유두상갑상선암이 진단되면 수술하는 것이 일반적이므로 갑상선 절제 범위를 어떻게 하는 것이 적절한가 하는 것이 미세유두상갑상선암 치료에 있어서 가장 중요한 문제이다.

갑상선 절제 범위를 정하는 데에는 미세유두상갑상선암의 병태생리적 특징, 예후, 방사성요오드치료의 효용성 등 여러 사항을 고려할 필요가 있다.

그런데 지금까지 미세유두상갑상선암의 임상적 특징이나 치료결과에 대한 많은 연구결과를 보면 보고마다 큰 차이 없이 아주 양호한 예후를 보이고 있다. 유두상갑상선암은 다른암에 비해 예후가 양호한 암이며 그중에서도 미세유두상갑상선암에서 갑상선 수술 범위에 대해 의견 일치가 되지 않고 있는 점은 예를 들어 유방암이나 위암과 같은 더 공격적인 암에서도 절제 범위에 논란이 별로 없고 오히려 수술 범위가 축소되어 가는 경향인 것에 비교해 볼 때 매우 특이한 상황이라고 생각된다.

저자는 갑상선 절제 범위에 대해 이견이 있는 이유가 무엇인가 알아보고, 각 주장의 타당성에 대해 검토해 보려 하며 미세유두상갑상선암에서 적절한 수술 범위를 정하는 기

책임저자 : 홍석준, 서울시 송파구 풍납2동
☎ 138-736, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 내분비외과학교실
Tel: 02-3010-3488 Fax: 02-474-9027
E-mail: sjhong2@amc.seoul.kr
접수일 : 2011년 3월 24일, 게재승인일 : 2011년 3월 26일

준을 문헌검토와 함께 고찰해 보려한다.

미세유두상갑상선암의 치료결과

1987년 3월 19일, 20일 양일간 네덜란드의 Leiden에서 분화갑상선암의 처치에 대한 국제심포지움이 있었다.

참석자는 B. Cady, OH. Clark, C.J.H Van de Velde 등 당시 학계를 대표하는 외과, 내과, 핵의학과, 병리과의 전문가들이었으며 그때 토의되어 결정된 권고안은 다음해에 발표되었다.(6)

당시 발표된 내용 중 치료권고안에 대한 부분의 서두에 다음과 같은 내용이 있다. “분화갑상선암 환자의 80%는 어떤 치료를 받든 관계없이 결과가 좋으며 5%의 환자는 아무리 노력해서 치료해도 사망한다. 단지 15% 정도의 환자만이 좀더 적극적인 치료를 하면 도움을 받을 수 있는데 단 환자에 영구적인 해를 미치지 않는 범위에서 적극적인 치료를 해야한다.” 즉, 전체 유두상갑상선암 환자 중 갑상선절제범위를 포함한 치료방법에 따라 결과가 달라질 수 있는 환자는 약 15% 밖에 되지 않는다는 것인데 이는 당시 전체환자 중 미세유두상갑상선암환자의 비율이 현재와 같이 높지 않았던 시기에 나온 수치이다. 미국 Mayo Clinic의 자료를 참고하면 1940년부터 1989년까지 치료한 유두상갑상선암 환자 중 30%가 미세유두상갑상선암이었다.(7) 근래에 미세유두상갑상선암환자가 차지하는 비율이 저자의 경우에는 73% 정도이며 전체 환자 중 미세유두상갑상선암 환자의 비율이 높을수록 적극적인 치료로 도움을 받는 환자의 비율이 낮아져서 그 비율은 15%보다 더 낮을 것으로 추측할 수 있다.

미세유두상갑상선암의 예후가 매우 양호하다는 사실은 이미 일찍부터 알려져서 1960년 Woolner 등(8)이 1.5 cm 이하의 잠재유두상암 환자 140예 중 30년간 원격전이나 사망한예가 없었다는 보고 이후로 많은 논문에서 대부분 사망률이 1% 미만으로 보고되었다.(7,9-11)

비교적 최근에 발표된 논문 중 가장 많은 환자를 가장 오랜기간 추적관찰한 동서양을 대표한다고 볼 수 있는 기관인 Noguchi Clinic와 Mayo Clinic에서 발표된 논문(12,13)을 보면 각각 35년과 40년간 2,070명과 900명의 미세유두상갑

상선암 환자를 치료관찰한 결과 재발률은 각각 3.5%, 8%였고 사망율은 각각 0.6%, 0.3%였다(Table 1).

그런데 두 기관사이에 치료방법에는 다소 차이가 있어서 Noguchi Clinic의 경우에는 갑상선절제는 일엽절제가 대부분이었고 Mayo Clinic의 경우에는 양엽아전절제가 주로 행해졌다.

방사성요오드치료는 Noguchi Clinic에서는 거의 하지 않았고 Mayo Clinic에서는 17%의 환자에서만 시행되었다.

TSH 억제요법은 Noguchi Clinic에서는 시행하지 않았고 Mayo Clinic에서는 논문에 시행여부가 기술되어 있지 않으나 양엽절제를 주로 하였으므로 대부분 시행하였을 것으로 생각된다.

이와 같은 결과를 볼 때 미세유두상갑상선암 환자의 예후가 양호한 것은 틀림없는 사실인 것으로 보이나 이런 양호한 결과가 일엽절제만으로도 가능한지 양엽절제를 할 때 좀더 나은 결과를 얻을 수 있는지가 논란의 핵심이다.

갑상선 전절제 혹은 일엽절제를 주장하는 근거

1990년대 후반부터 2000년대 초에 걸쳐 미세유두상갑상선암의 임상적 양상, 치료결과, 예후인자에 관한 많은 논문이 발표되었다. 이러한 문헌을 검토하여 미세유두상갑상선암에서 전절제가 바람직하다고 주장하는 근거를 살펴볼 때 가장 많이 내세우는 순으로 보면 첫째, 1 cm 이상의 유두상갑상선암과 미세유두상갑상선암 사이에 림프절전이, 다발성, 피막외침윤등의 임상적 양상에서 큰 차이가 없고,(4, 14-19) 둘째, 빈도는 낮으나 간혹 원격전이나 사망하는 환자가 발생하며(4,5,14,16,17) 이러한 경우 수술 전에 이렇게 공격적 성향을 보이는 환자를 예측하기가 어렵고,(2,4) 셋째, 갑상선전절제를 한 경우에 국소재발률이 낮고,(2,3,7) 넷째, 수술 후 환자의 방사성요오드치료나 추적관찰 시 TSH 자극 갑상선글로블린 측정을 위해서 갑상선 전절제가 필요하다는 것이다.(2,3,14)

이에 반하여 미세유두상갑상선암에서 갑상선 일엽절제 내지는 아엽절제로도 충분하다는 근거는 첫째, 미세유두상갑상선암의 사망률이나 국소재발률이 매우 낮으며,(11,20-22) 갑상선전절제를 시행한 환자군과 보존적인 수술을 시행한

Table 1. Results of surgical treatment for PTMC patients at Noguchi Clinic and Mayo Clinic

	Noguchi clinic	Mayo clinic
Pt	2070 PTMC	900 PTMC
Op	Mainly lobectomy	Mainly bilateral lobar resection
Postop.	no RRA, no TSH suppression	RRA (17%), TSH suppression (?)
Recurrence	2.5%, over at 35 yrs 90.7% in thyroid bed and/or cervical LN	5.7% at 20 yrs (cumulative) thyroid bed 1.5% LN 5%
Death	0.6% (followed-up for 16.5±7.3 yrs) World J Surg 2008;32:747-753	0.3% (mean follow-up 17.2 yrs) Surgery 2008;144:980-988

환자군사이에 결과를 비교해 보았을 때 갑상선전절제의 이득이 없다는 점이다.(10,23-29)

그러나 상기에 검토한 문헌들은 대부분 후향적 연구이며 전절제를 주장하는 기관에서는 대상환자가 대부분 전절제를 하였고 보존적 수술을 주장하는 기관에서는 대부분 보존적 수술을 하여 수술 후의 결과를 정확히 비교할 수 없어 어느수술이 더 좋은지는 결정하기 어렵다. 그러나 전절제를 해야한다고 주장하는 다른 근거인 미세유두상갑상선암의 임상적 양상이 1 cm 이상의 유두상갑상선암과 차이가 없다던가, 간혹 발생하는 공격적 진행 양상을 보이는 환자를 예측할 수 없다던가, 방사성요오드치료가 도움이 된다던가, 갑상선글로불린 측정이 유용하다던가하는 점이 과연 타당한 근거가 될 수 있는지는 잘 검토해야 한다.

림프절전이, 피막외침윤, 다발성 등 임상양상이 미세유두상암과 일반적인 유두상암 사이에 큰 차이가 없다는 점은 미세유두상갑상선암에서 전절제를 해야한다는 확실한 근거가 되기에는 부족하다. 이러한 주장은 임상적 양상이 비슷하면 치료결과도 비슷할 것이라는 가정하에 하는 주장일 뿐이고 증거에 의한 주장이 아니기 때문이다. 일반적인 유두상암에서는 이러한 임상요소가 의미 있는 예후인자인 것은 사실이나 미세유두상암에서도 같이 적용되는 것은 아니다. 마찬가지로 방사성요오드치료가나 갑상선글로불린 측정이 일반적 유두상갑상선암에서는 효과적일지라도 미세유두상갑상선암 환자에서도 같은 효과를 갖는지는 잘 검토해야만 한다.

미세유두상갑상선암의 예후인자

1990년 후반부터 2000년 초기에 걸쳐 미세유두상갑상선암의 예후인자에 대한 연구보고가 많이 있었으며(5,7,14, 28-32) 여러 가지 임상적인자를 국소재발이나 원격전이의 예후인자로 거론하였으나 가장 많이 공통적으로 유의한 예후인자로 보고한 것은 측경부림프절전이와 다발성이었다. 그외에 환자의 나이, 성별, 피막외침윤등도 일부 거론되었으나 드문 편이며 참고로 저자가 1996년부터 2002년까지 수술한 미세유두상갑상선암환자 307예를 대상으로 조사한 결과 다변량분석에서 측경부림프절전이만이 유의한 재발의 독립예후인자로 밝혀졌다.(33) 따라서 미세유두상갑상

선암의 유의한 예후인자로 인정되고 있는 것은 일반적 유두상갑상선암과는 달라서 환자의 나이, 피막외침윤, 성별은 포함되지 않고 측경부 림프절전이와 다발성만이라는 것을 인식하여야 한다는 점을 강조하고 싶다.

그러면 앞으로 미세유두상갑상선암에서 이러한 임상요소가 예후에 구체적으로 어떤 의미가 있는지 차례로 살펴보기로 한다.

림프절전이

일본의 대표적 갑상선센터라고 할 수 있는 Noguchi Clinic 과 Ito Clinic에서 보고한 미세유두상갑상선암에서 측경부 림프절 광청의 결과를 보면 1차 수술시 측경부 림프절 절제를 하지 않은 경우와, 임상적으로 림프절전이가 없으나 예방적 림프절광청을 한 경우와, 임상적 림프절 전이가 있어 치료적 림프절광청을 한 경우 수술후 재발빈도가 Noguchi Clinic에서는 각각 1.2%, 2.1%, 10.0%였으며,(32) Ito Clinic에서는 각각 0.65%, 0.43%, 16.7%로(34) 양 센터 모두 림프절 광청을 하지 않았을 때와 예방적광청을 하였을 때는 재발 빈도도 낮고 차이도 없었으며 임상적으로 전이가 있을 때에는 재발률이 높았다. 이러한 결과를 볼 때 미세유두상갑상선암에서도 현미경적 미세림프절전이가 어느 정도 있는 것은 사실이나 이러한 전이는 임상적으로 의미가 없으며 이를 치료하기위해 방사성요오드치료를 해야 하고 따라서 갑상선전절제를 해야 한다는 주장은 설득력이 없다.

다만 임상적 림프절전이가 있는 경우에는 재발의 가능성이 높으므로 갑상선전절제를 하고 방사성요오드 치료를 해야 한다.

중앙경부림프절의 경우에는 측경부림프절보다 전이유무의 중요성이 더 낮은 것으로 생각되고 있다. Ito 등(35)은 초음파검사에 의해 진단된 임상적 중앙경부림프절 전이가 있거나 수술 후 병리조직검사상 발견된 현미경적 림프절전이 모두 림프절전이가 없는 경우와 비교하였을 때 무병생존율에 차이가 없었다고 하였다. 즉, 측경림프절에서는 임상적 림프절전이가 있는 경우 향후 재발에 영향을 미치나 중앙경부에서는 임상적 림프절전이가 있어도 재발에 영향이 없다.

그러나 저자의 경험은 이와 달랐다. 1996년부터 2000년

Table 2. Cervical lymph node recurrence according to central lymph node metastasis

Central neck lymph node metastasis (Pt No)	Cervical lymph node recurrence (%)	
	Central neck (%)	Lateral neck (%)
No metastasis (269)	0 (0.0)	11 (4.0)
Microscopic metastasis (183)	0 (0.0)	7 (3.8)
Clinical metastasis (196)	1 (0.5)	33 (16.8)
648	1 (0.2)	51 (7.9)

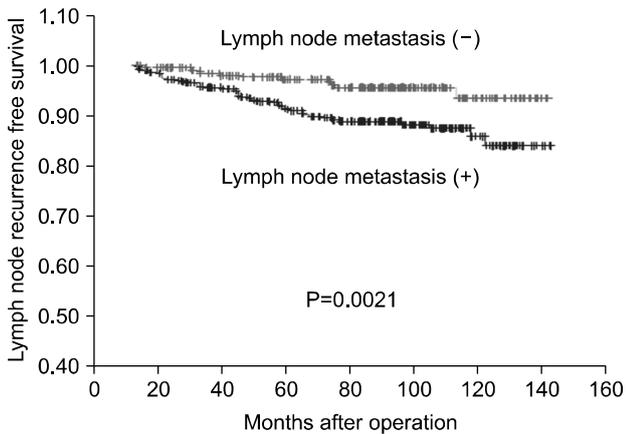


Fig. 1. Lymph node recurrence free survival of the papillary thyroid cancer patients with central L-N metastasis and without central L-N metastasis.

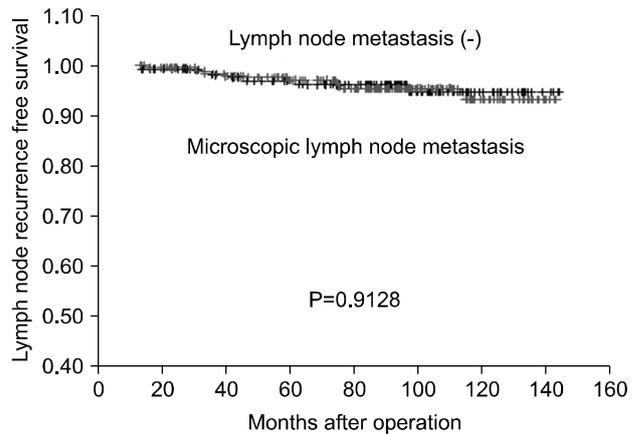


Fig. 3. Lymph node recurrence free survival of the papillary thyroid cancer patients with microscopic central L-N metastasis and without central L-N metastasis.

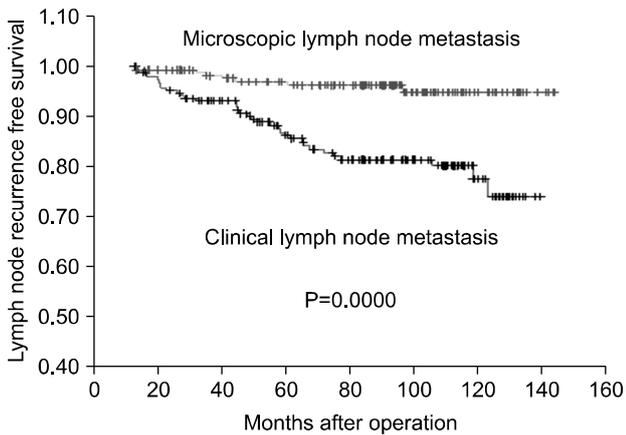


Fig. 2. Lymph node recurrence free survival of the papillary thyroid cancer patients with microscopic central L-N metastasis and clinical central L-N metastasis.

까지 저자가 1차 수술한 유두상갑상선암 환자 중 갑상선과 중앙경부림프절청소를 시행한 648명의 환자를 평균 84.1±33.2개월 추적관찰한 결과를 보면 중앙경부림프절 전이가 없는 환자에서는 중앙경부림프절 재발 0%, 측경부림프절 재발은 4.0%였으며 현미경적림프절 전이만 있는 환자에서는 중앙경부림프절 재발 0%, 측경부 림프절 재발은 3.8%로 차이가 없었으나 수술전 초음파검사로 중앙경부림프절 전이가 진단되었거나 수술중 육안소견상 전이가 있었던 환자에서는 중앙경부림프절 재발 0.5%, 측경부재발 16.8%로 중앙경부림프절 전이가 없거나 현미경적 림프절 전이만 있었던 환자에 비해 재발률이 높았다(Table 2).

무병생존율을 보면 중앙경부림프절전이가 없었던 환자와 있었던 환자 사이에 유의하게 차이가 있었고(Fig. 1), 현미경적 림프절전이만 있었던 환자와 임상적 림프절전이가

있었던 환자 사이에서도 차이가 있었다(Fig. 2). 그러나 림프절전이가 없었던 환자와 현미경적 림프절 전이만 있었던 환자 사이에서는 무병생존율에 차이가 없었다(Fig. 3). 따라서 임상적중앙경부림프절전이가 없는 환자라면 수술 후 병리조직검사상 현미경적 림프절전이가 있는 것으로 보고되더라도 임상적으로 큰 의미가 없으므로 이러한 병리조직검사 결과가 갑상선전절제술이나 방사성 요오드치료를 추가로 해야 한다는 근거가 되지 못한다. 임상적 중앙경부림프절전이가 있는 환자는 저자의 결과에 따른다면 갑상선전절을 고려하여야 할 것이다.

다만 고려해야 할 사항은 저자의 연구대상 환자가 1996년부터 2000년까지 수술한 환자로서 이 당시에는 비록 초음파검사를 수술 전에 일부 시행하기는 하였으나 근래와 같이 통상적으로 하지 않았고 초음파의 림프절전이 진단의 정확도도 낮았던 시기여서 수술 후 림프절 재발 중 지속성 림프절 전이가 많이 포함되었을 가능성이 있다. 근래와 같이 초음파검사를 통상적으로 하고 림프절전이 진단 민감도가 높다면 수술 후 림프절재발빈도가 보다 낮았을 가능성이 있다. 따라서 Ito 등의 결과와 같이 중앙경부림프절의 임상적전이가 재발에 무관한지 저자의 경우와 같이 재발과 관계가 있는지는 추후 더 연구해 보아야 할 과제이다.

피막외침윤

미세유두상갑상선암에서 피막외침윤이 있으면 갑상선전절을 해야 한다는 주장이 있다. 일반적으로 유두상갑상선암에서 피막외침윤이 중요한 예후인자인 것은 사실이다. 그러나 미세유두상암에서도 같은 의미가 있는지는 의문이다. Ito 등(36,37)은 유두상갑상선암에서 strap muscle이나 주위 연부조직에만 침윤이 있는 minimal extrathyroidal extension은 무병생존율에 영향이 없으며 미세유두상갑상선

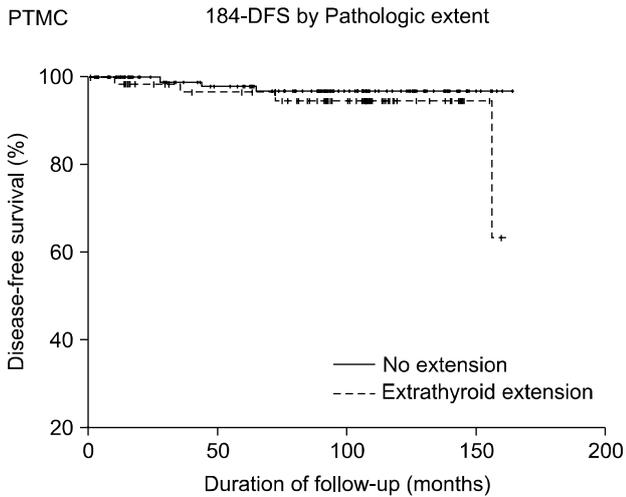


Fig. 4. Disease free survival of PTMC patients with extrathyroidal extension and without extension.

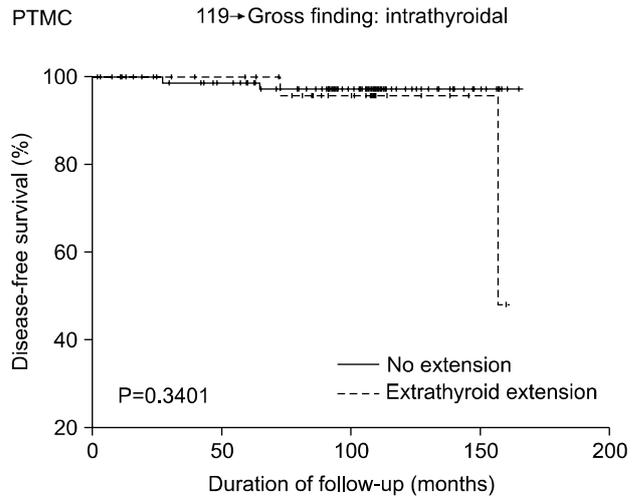


Fig. 6. Disease free survival of PTMC patients without extrathyroidal extension by gross finding but pathologically extrathyroidal extension positive and pathologically extrathyroidal extension negative.

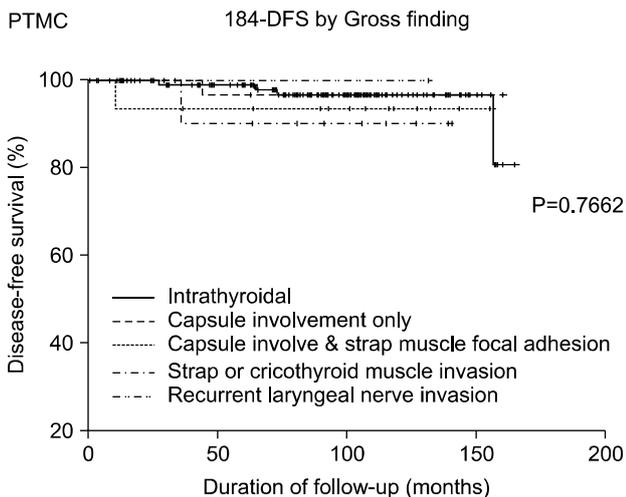


Fig. 5. Disease free survival of PTMC patients with various extrathyroidal extension by gross findings.

경우 사이에 차이가 없었으며(Fig. 4), 수술 중 육안소견 상 피막외침윤이 있는 경우와 없는 경우사이에도 차이가 없었고(Fig. 5), 육안 소견상 피막외침윤이 보이지 않았으나 병리조직검사상 피막외침윤이 있었던 경우와 없었던 경우 사이에도 차이가 없었다(Fig. 6).

이 조사에서 재발환자 중에는 잔여갑상선재발환자도 포함되었으며 만일 이를 제외한다면 재발은 림프절재발환자 2명(1%)밖에 되지 않으며 이 2명의 환자는 모두 갑상선 전 절제를 한 환자였다. 이 같은 사실을 고려한다면 미세유두상갑상선암에서 피막외침윤은 정도에 상관없이 재발에 거의 영향이 없으며 갑상선전절제를 해야한다는 근거가 되지 못한다고 할 수 있다.

암에서는 후두반회신경, 기도, 식도, 경정맥, 피하연부조직에 침윤이 있는 massive extrathyroidal extension이 있어도 피막외침윤이 없거나 minimal extrathyroidal extension이 있는 환자와 무병생존율에 차이가 없다고 하였다.

그리고 병기는 병리조직검사 결과보다 외과의의 육안소견에 의해 결정하는 것이 예후와 더 정확히 일치하며 그 이유는 병리조직검사가 병기를 과대평가하기 때문이라고 하였다.(38)

저자도 1996년부터 2001년까지 본인이 수술한 미세유두상갑상선암 환자 184명을 대상으로 조사한 결과 유사한 결과를 얻었다. 7명(3.8%)의 환자에서 재발이 있었으며 잔여갑상선재발이 5명, 측경부림프절재발이 2명이었다. 무병생존율에서 병리조직검사상 피막외침윤이 있는 경우와 없는

다발성

갑상선일엽절제를하면 잔여갑상선재발이 발생하는 것은 필연적이다. 미세유두상갑상선암에서 다발성의 빈도가 낮지 않으며 이 때문에 갑상선전절제를 해야 한다는 주장이 있고 다발성은 미세유두상갑상선암의 중요 예후인자로 알려져 있다. 그렇지만 이러한 사실 때문에 통상적으로 갑상선전절제를 해야 한다는 주장은 너무 지나치지 않을까 생각된다. 미세유두상갑상선암의 실제 다발성의 빈도가 어느 정도이며 잔여갑상선 재발의 빈도가 어느 정도인가가 중요하다.

미세유두상갑상선암에서 다발성의 빈도는 19~32% 정도로 보고되고 있다(Table 3).(5,14,16,18,22,29)

Baudin 등(31)은 incidental micropapillary carcinoma를 제외한 미세유두상갑상선암에서 60%의 높은 다발성빈도를 보

Table 3. Multifocality in PTMC patients

Author	Frequency (%)
Baudin	60*
Furlan	31.9
Chow	31
Pellegriti	26.7
Salvadori	23.6
Rassael	23
Lin	19

*Non incidental PTMC.

고하였다. 양측성은 이보다 빈도가 낮아 Baudin 등은 23%, Rassael 등(22)은 17%로 보고하였다. 그러나 이러한 다발성이나 양측성의 빈도가 잔여갑상선 재발률과 직결되지는 않고 잔여갑상선재발의 빈도는 보고자마다 차이는 있으나 0~10% 정도로 보고되고 있다(Table 4).(7,12,22,31) Baudin 등은 특히 단독 종양이었던 경우에는 잔여갑상선재발률이 1.7%로 낮았던 반면 다발성이었던 경우에는 8%의 재발률을 보여 다발성인 경우에는 전절제를 해야하고 단독종양인 경우에는 일엽절제도 무방하다 하였다.

근래에 초음파검사의 민감도가 매우 높아지면서 3 mm 정도의 미세암도 진단이 가능하다. 따라서 수술 전에 다발성의 평가가 매우 정확하게 이루어 질 수 있기 때문에 초음파소견에 따라 적절한 수술범위를 정할 수 있으며 잔여갑상선 재발률을 낮은 수준으로 유지할 수 있다. 또한 다발성이 반드시 잔여갑상선 재발에 영향을 미치는 예후인자는 아니며 저자의 연구결과에서는 다발성이 재발에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.(33) 그리고 다발성이라도 잔여갑상선 재발률이 10% 미만이므로 반드시 갑상선전절제를 하는 것이 바람직한지는 외과의의 철학에 따라 달라질 수도 있다고 생각한다.

원격전이

미세유두상갑상선암 환자에서 드물기는 하나 간혹 원격전이나 사망하는 환자가 발생한다. 그 빈도는 원격전이는 3.2% 미만, 사망률은 1% 미만으로 매우 낮은 편이다(4,5,7,12,13,16,20,23,28,29).

비록 빈도는 낮으나 이렇게 공격적인 진행을 하는 경우가 있고 이러한 환자를 예측하기 어려우므로 갑상선 전절제와 방사성요오드치료를 해야 한다는 주장이 있다. 그러나 이러한 극히 일부환자 때문에 예후가 좋은 대부분의 환자를 전절제를 한다는 것은 물론 의사 개인의 철학이라 말할 수 없지만 상식적으로 받아들이기 어려운 주장이다.

그리고 원격전이 가능성을 임상적으로 예측하는 것이 대부분의 환자에서는 가능하다. Sugitani 등(28,30)은 미세유두상갑상선암 환자 중 원격전이가 있거나 사망한 환자들은

Table 4. Recurrence in remnant thyroid following lobectomy for PTMC patients

Author	Frequency (%)
Hay	10
Baudin	3.5
	1.7 unifocal PTMC
	8.0 multifocal PTMC
Noguchi	0.6
Rassael	0

이학적 소견상 림프절전이가 현저하거나 후두반회신경마비 등 임상적 증상이 있었던 환자에서만 발생하였다고 하였다. 이들 환자들의 경부림프절은 3 cm 이상으로 큰 편이었고 피막외침윤이 있었다고 하였다.

Sanders와 Rossi(39)는 갑상선에는 잠재암이 있고 경부림프절 종대로 갑상선암이 진단된 환자들에서 여자 50세, 남자 40세 이상의 환자에서만 사망 환자가 있었다고 하였다. Sugino 등(40)도 50세 이상의 환자에서 유의하게 원격전이가 많았다고 하였다.

이상과 같이 수술 당시 이학적 소견으로도 측경부 림프절전이가 심하고 음성변화 등 증상이 있으면서 연령이 높은 환자는 원격전이 가능성을 염두에 두어야 하며 당연히 갑상선전절제와 방사성요오드 치료를 하게 되나 그 외의 일반적인 미세유두상갑상선암 환자들에서 모두 원격전에 대한 대비를 할 필요는 없다고 생각한다.

방사성요오드치료의 필요성

유두상갑상선암에서 방사성요오드치료가 유용한 보조치료법인 것은 사실이며 고위험군 환자에서 방사성요오드치료를 하는 것에 대해서는 논란이 없다. 그러나 점차 고위험군환자가 줄어들고 저위험군환자가 대부분인 근래의 상황에서 방사성요오드치료를 예전과 같이 시행하는 것이 바람직한지에 대해 의문이 제기되고 있으며 그 중에서도 very low risk group인 미세유두성갑상선암에서도 과연 방사성요오드치료가 필요할지 의문이다.

방사성요오드치료의 목적은 재발을 낮추는 것과 방사성요오드 스캔과 혈중갑상선글로불린을 측정하기 위해 잔여갑상선조직을 파괴하는 것이다. 그러면 우선 재발을 낮추는 점에 대해 살펴보겠다. 방사성요오드 치료가 과연 재발률과 사망률을 낮추는데 효과가 있는지를 알려면 매우 많은 환자를 대상으로 장기간 전향적인 연구를 하여야 하나 그러한 연구는 실제로 하기 어렵고 아직 그러한 결과도 없다. 지금까지 나온 후향적 연구결과를 보면 저위험군 환자에서 방사성요오드치료 효과에 대해서는 논란이 있으며,(7,41) Sawka 등(42)도 18개의 cohort study를 가지고 meta-analysis한 결과 저위험군 환자에서는 방사성요오드 치료

의 효과가 확실치 않는 것 같다고 하였다. 유두상갑상선암에서 방사성요오드치료를 유행시킨 장본인인 Mazzaferri (10)조차도 1.5 cm 이하의 유두상암에서는 방사성요오드치료의 효과가 없다고 하였다. Mayo Clinic의 결과를 보면 림프절전이기가 있었던 미세유두상갑상선암 환자 45명은 방사성요오드 치료를 하고 108명은 하지 않은 결과 국소재발률에서 차이가 없었다.(7) Pacini 등(43)의 consensus report에서도 림프절전이나 원격전이가 없는 미세유두상갑상선암에서는 방사성요오드 치료가 불필요하다고 하였다.

그러면 다음으로 방사성요오드치료를 하고 추적관찰 시 방사성요오드 스캔과 혈중 갑상선 글로불린을 측정하는 것이 환자에게 얼마나 도움이 될 수 있는지 검토해 보겠다.

과거 재발을 발견할 수 있는 영상진단 방법이 없었을 때는 방사성요오드 스캔이 유일한 수단이었다. 그러나 근래에는 초음파검사의 발달과 방사성요오드 스캔의 낮은 민감도로 인하여 저위험군 환자에서는 방사성요오드 스캔이 추적관찰에 도움이 되지 않는다는 의견이 대세이다.(44-47) 그러나 혈중갑상선글로불린의 측정은 저위험군 환자에서도 해야한다는 주장은 아직도 강력하여 특히 내과의들은 아주 선호하는 추적관찰수단이라고 할 수 있다. 물론 미세유두상갑상선암에서도 원격전이가 있을 수 있고 진단에 혈중갑상선글로불린 측정이 도움이 되는 것은 사실이다. 그러나 원격전이의 빈도가 낮고 임상적으로도 대부분 원격전이 가능성이 있는 환자를 추정할 수 있는데 단지 혈중갑상선 글로불린 측정을 위해 통상적으로 갑상선전절제를 해야 한다는 주장은 납득하기 어렵다. 참고로 아산병원의 자료를 보면 갑상선전절제 후 TSH자극 갑상선글로불린의 Cut off value를 2 $\mu\text{g/l}$ 로 하였을 때 재발의 음성예측율은 98.4%로 높은 반면 양성예측율은 23.1%여서 혈중 갑상선글로불린이 2 $\mu\text{g/l}$ 이상일 경우 지속성암이나 재발의 가능성이 그렇게 높은 것은 아니다.(48) 특히 미세유두상갑상선암의 재발률이 5% 미만으로 낮은 것을 감안할 때 음성예측율보다는 양성예측율이 높은 것이 더 도움이 되나 그렇지 못하므로 미세유두상갑상선암에서 혈중갑상선글로불린 측정이 실제로 환자에 얼마나 도움이 될지 의문이다.

기타 갑상선 절제범위에 있어 고려할 조건들

유두상갑상선암환자 중 일부 유전성유두상갑상선암(familial papillary thyroid cancer)이 있다. 유전성갑상선암의 빈도는 3~6% 정도로 보고되고 있으나 저자의 경우에는 11.5%로 비교적 높은 빈도를 보였다.

유전성유두상갑상선암의 병태생리와 예후가 산발성유두상갑상선암과 차이가 있는지 그리고 치료를 더 적극적으로 해야 하는지에 대해서는 아직 논란이 있다.

유전성유두상갑상선암이 산발성유두상갑상선암보다 다발성, 피막외침윤, 림프절전이기가 많고 재발률이나 생존율이

나쁘므로 크기에 상관없이 갑상선전절제와 방사성요오드 치료등 적극적인 치료를 해야한다는 주장(49-53)도 있고 생존율에는 차이가 없으나 국소재발은 더 많으므로 갑상선전절제를 해야한다는 주장(54,55)도 있는 반면 유전성유두상갑상선암과 산발성유두상갑상선암 사이에 차이가 없으므로 치료를 달리 할 필요가 없다는 주장도 있다.(56,57)

저자는 1996년부터 2006년까지 유전성유두상갑상선암 환자 238명을 수술하였으며 이중 가족 중 2명인 환자가 199명(83.6%), 3명이상인 환자가 39명(16.4%)였다. 같은 시기에 수술한 가족력이 없는 유두상갑상선암 환자와 임상적 소견을 비교했을 때 종양의 크기, 다발성, 재발률 등에서 유전성인 환자에서 유의하게 높았다. 그러나 종양의 크기가 1 cm 이하인 유전성유두상갑상선암 환자 89명 중 60명은 갑상선전절제를 하였고 29명은 일엽절제를 하였으나 관찰기간 중앙군 모두에서 재발이 없었다.

따라서 저자는 개인적으로 유전성인 경우 전반적으로는 산발성인 경우보다 공격적인 성향을 보이지만 종양의 크기가 1 cm 이하인 유전성유두상갑상선암은 예후가 나쁘지 않고 반드시 갑상선전절제를 해야 할 필요는 없다고 생각하고 있다. 다만 유전성인 암이므로 생물학적으로 잔여갑상선에 재발가능성은 있으므로 더 장기간 관찰이 필요하겠으며 다른 보고에서 보다 유전성갑상선암 비율이 높은 편이어서 실제 유전성갑상선암 환자가 아닌 환자가 포함될 가능성이 높을 수 있고 이 때문에 1 cm 이하인 환자에서도 결과가 양호하였을 가능성이 있다. 그러나 가족 중 환자가 2명인 경우 실제 유전성일 확률은 40~50%인데 저자의 경우 2명인 비율이 83.6%로 Triponez 등(52)의 46.9%보다는 높지만 Uchino 등(54)의 83%, Ito 등(55)의 93.4%와는 큰 차이가 나지는 않았다.

다음으로 고려해야 할 사항은 갑상선기능항진이나 기능저하가 동반된 경우의 수술범위이다. 수술 당시 기능상이 동반된 환자에서는 전절제를 하는 것이 바람직하다. 그런데 수술 전에는 갑상선기능이 정상이나 갑상선 일엽절제 후 기능이 정상이하로 떨어지는 경우가 있으며 그 빈도는 18~33% 정도이다.(58-60)

미세유두상갑상선암에서 일엽절제를 하는 이유 중의 하나는 잔여갑상선으로 기능을 정상으로 유지할 수 있으면 수술 후 흉문제복용을 하지 않을 수 있기 때문인데 수술 후 기능저하가 되어 흉문제를 복용해야하면 일엽절제를 한 의미가 없으며 오히려 잔여갑상선 재발 가능성만 있게 되는 결과가 된다. 따라서 일엽절제를 계획하였다면 수술 후 기능저하가 올 가능성이 있는지 추정할 수 있는 방법이 요망된다.

수술 후 기능저하가 올 수 있는 위험인자로 수술 전 TSH, 조직검사상 갑상선염의 소견, 잔여갑상선의 크기 등이 제시되고 있어 이러한 인자를 고려하여 절제범위를 정해야한다. 저자의 경우 일엽절제 후 subclinical hypothyroidism의 빈

Table 5. Locoregional recurrence after operation for PTMC patients at Mayo Clinic

Study period	1940~1980		1945~2004	
	20 y	10 y	15 y	20 y
Recurrence rate				
After unilateral lobectomy	20%	5.7%	5.7%	9.8%
After bilateral resection	5%	4.5%	4.7%	5.5%

Surgery 1992;112:1139-47; Surgery 2008;144:380-8.

도는 27.5%였으며 수술전 TSH가 수술 후 hypothyroidism을 예측할 수 있는 유일한 위험인자였고 갑상선염은 위험인자가 아니었다. 수술 전 TSH가 3.0 μu/ml 이상이었던 환자에서 46%에서 subclinical hypothyroidism이 되었다.

이상과 같이 미세유두상갑상선암의 갑상선 절제 범위에 서 고려해야 할 임상적 조건 중 갑상선 전절제술을 반드시 해야 할 조건은 양측성과 임상적측정부림프절전이 가 있거나 기능성질환이 동반되어 있는 경우이다.

이외에 일측엽에 다발성 미세유두상갑상선암이 있거나 중앙경부에 임상적 림프절전이 있는 경우는 상대적인 적응증이 될 수 있다. 초음파 검사상 미세유두상갑상선암이 있는 반대측에 미세침흡입생검이 불가능한 크기가 작고 다발성인 미확인 결절이 있을 경우에도 상대적인 적응증이 될 수 있다. 그리고 환자가 갑상선전절제를 원할 때도 있다. 이런 원칙하에 갑상선 절제 범위를 결정하면 대개 30% 정도에서 갑상선전절제를 하게 된다.

초음파검사가 진단과 치료에 미치는 영향

초음파검사가 갑상선의 진료에 시행되기 시작한 것은 서구에서는 1980년대에서 국내에서는 1990년대부터이며 근래에 갑상선암의 진단과 치료에서 초음파 검사의 역할은 절대적이라 할 수 있으며 초음파검사가 적용되기 시작하기 전과 후의 결과에는 큰 차이가 있다. 미세유두상갑상선암의 경우에는 초음파검사의 역할이 더욱 커서 수술 전에 다발성이나 양측성 여부를 정확히 진단하고 이에 따른 적절한 수술범위를 계획할 수 있게 되었다. 림프절 전이여부도 마찬가지로 이전이 이학적 소견으로만 진단하던 때와 비교하면 월등히 정확한 림프절전이진단이 이루어지고 있다.(61,62)

따라서 초음파검사 시행 이전과 이후의 수술결과가 차이가 있을 것이라고 어렵지 않게 추측할 수 있다.

예를 들면 Hay 등(7)은 Mayo Clinic에서 1940년부터 1980년까지 수술한 미세유두상갑상선암의 20년 국소재발률은 일엽절제한 경우 20%, 양엽절제한 경우 5%였으며 따라서 미세유두상갑상선암에서도 양엽절제를 하는 것이 바람직하다고 하였다. 그러나 그후 연구기간을 연장하여 1945년

Table 6. Locoregional recurrence after operation for PTMC patients at Asan Medical Center

Period	1996~2002	2003
	Median 61 months	6 yrs
Recurrence		
After total thyroidectomy	8/165 (5.3%)	0/48 (0%)
Lobectomy	5/142 (3.7%)	2/84 (2.4%)
Remnant	4 (2.8%)	1 (1.2%)
Lymph node	1 (0.9%)	1 (1.2%)

부터 2008년까지 수술한 환자의 국소재발률을 다시 조사한 결과 10년, 15년, 20년 재발률이 일엽절제한 경우 각각 5.7%, 5.7%, 9.8% 양엽절제한 경우 각각 4.5%, 4.7%, 5.5%로 일엽절제한 경우와 양엽절제한 경우 사이에 차이가 없었다고 하였다(13) (Table 5). 이렇게 시기에 따라 다른 결과가 나온 이유에 대해 논문에 설명되어 있지 않다.

그러나 논문내용 중 후반기(1980~2004)에는 미세유두상갑상선암 진단시 세침흡입생검이 시작되어 이에 의해 진단된 비율이 높았다고 기록되어 있으며 아마도 이시기에 같이 시행된 초음파 검사가 수술 전 다발성이나 양측성이 보다 정확한 진단에 영향을 주었고(63) 이 때문에 적절한 갑상선전절제를 한 결과 재발률의 차이가 줄어들지 않았을까 추측된다.

저자의 경험을 보면 1996년부터 2002년까지 일엽절제한 미세유두상갑상선암의 잔여갑상선과 림프절재발률이 각각 2.8%와 0.9%였고 2003년 1년간 일엽절제한 미세유두상갑상선암환자를 6년간 관찰한 결과 잔여갑상선과 림프절재발이 각각 1.2%와 1.2%로 잔여갑상선 재발률이 2.8%에서 1.2%로 감소하였다(Table 6).

본원에서 갑상선초음파를 수술 전에 통상적으로 하기 시작한 시기가 2003년부터 이므로 수술 전 초음파검사가 잔여갑상선 재발률을 낮추는데 기여했을 가능성이 있다.

미세유두상갑상선암의 적절한 갑상선 절제범위는 과거의 수술결과를 기반으로 정해져야 하는데 갑상선초음파가 시행되기 이전의 자료는 이제는 가치가 없으며 갑상선초음파검사가 본격적으로 시행된 이후의 자료를 바탕으로 다시 정해야한다고 생각한다.

결 론

서두에서 언급한 바와 같이 미세유두상갑상선암에서 갑상선전절제가 환자의 생존율 향상에 도움이 된다는 증거는 없으며 앞으로도 결론을 내려 줄 수 있는 전향적 연구가 나오기는 힘들 것이다.

국소재발에 있어서는 갑상선전절제를 하면 일엽절제보다 최소한 잔여갑상선재발은 덜 발생하나 그 빈도는 높지 않으며 환자의 예후에는 거의 영향이 없다. 더욱이 초음파

검사의 정확도가 높아질수록 이러한 빈도는 더욱 낮아질 가능성이 높다.

이러한 결과에도 불구하고 미세유두상갑상선암에서 갑상선전절제가 원칙이어야 하고 미세유두상암이 다발성이 아니고 피막외침윤이 없으며 림프절전이 없는 경우에만 일엽절제도 가능하다는 주장은 타당하다고 보기 어렵다.

이러한 주장은 증거에 기초한 주장이 아니고 갑상선암은 당연히 갑상선전절제를 해야만 한다는 선입관이 뿌리 깊게 자리잡고 있기 때문에 나온 주장이라고 생각한다.

이러한 원칙하에 수술할 때 실제 갑상선전절제로 도움이 될 수 있는 경우는 국소재발과 아주 소수의 생존율에 도움을 받는 경우를 합해 많아야 5% 미만이라고 할 수 있으며 나머지 95% 이상의 환자는 불필요하게 과잉치료를 받게 되는 결과가 된다. 오히려 저자의 개인적인 의견은 일엽절제가 기본이고 경우에 따라 필요하면 전절제를 하는 것이 더 타당하다고 생각한다.

수술의 범위는 암의 병태생리에 따라 적절하게 하여야 하며 너무 지나쳐도 환자에게 손해를 끼치는 것이다.

간혹 경험이 많은 외과의라면 갑상선전절제를 하는 것이 좋다는 주장이 있는데 아무리 경험이 많은 외과의라 하더라도 전절제를 하면 합병증이 더 발생할 수밖에 없다.

불필요한 전절제를 하고 합병증이 발생하면 아무리 그 비율이 크지 않다고 해도 아주 예후가 양호한 미세유두상갑상선암에서는 인정되기 어렵다. 또 일엽절제만으로도 재발없이 지낼 수 있는 대다수 환자를 평생 홀몬제를 복용하며 계속 병원을 다닐 수밖에 없도록 만드는 것이 바람직한가 숙고해야한다.

REFERENCES

- 1) Ito Y, Uruno T, Nakano K, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, et al. An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. *Thyroid* 2003;13:381-7.
- 2) Pelizzo MR, Boschin IM, Toniato A, Pagetta C, Piotto A, Bernante P, et al. Natural history, diagnosis, treatment and outcome of papillary thyroid microcarcinoma (PTMC): a mono-institutional 12-year experience. *Nucl Med Commun* 2004;25:547-52.
- 3) Pelizzo MR, Boschin IM, Toniato A, Piotto A, Bernante P, Pagetta C, et al. Papillary thyroid microcarcinoma (PTMC): prognostic factors, management and outcome in 403 patients. *Eur J Surg Oncol* 2006;32(10):1144-8.
- 4) Roti E, Rossi R, Trasforini G, Bertelli F, Ambrosio MR, Busutti L, et al. Clinical and histological characteristics of papillary thyroid microcarcinoma: results of a retrospective study in 243 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2171-8.
- 5) Chow SM, Law SC, Chan JK, Au SK, Yau S, Lau WH.

Papillary microcarcinoma of the thyroid-Prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. *Cancer* 2003;98:31-40.

- 6) Van de Velde CJH, Hamming JF, Goslings BM, Schelfhout LJD, Clark OH, Smeds S, et al. Report of the consensus development conference on the management of differentiated thyroid cancer in the Netherlands. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988;24:287-92.
- 7) Hay ID, Grant CS, van Heerden JA, Goellner JR, Ebersold JR, Bergstrahl EJ. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 535 cases observed in a 50-year period. *Surgery* 1992;112:1139-46.
- 8) Wooner LB, Lemmon ML, Beahrs OH, Black BM, Keating FR Jr. Occult papillary carcinoma of the thyroid gland: a study of 140 cases observed in a 30-year period. *J Clin Endocrinol Metab* 1960;20:89-105.
- 9) Sampson RJ, Oka H, Key CR, Buncher CR, Iijima S. Metastases from occult thyroid carcinoma. An autopsy study from Hiroshima and Nagasaki, Japan. *Cancer* 1970;25:803-11.
- 10) Mazzaferri EL, Young RL. Papillary thyroid carcinoma: a 10 year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients. *Am J Med* 1981;70:511-8.
- 11) Iida F, Sugeno A, Muramatsu A. Clinical and pathologic properties of small differentiated carcinomas of the thyroid gland. *World J Surg* 1991;15:511-5.
- 12) Noguchi S, Yamashita H, Uchino S, Watanabe S. Papillary microcarcinoma. *World J Surg* 2008;32:747-53.
- 13) Hay ID, Hutchinson ME, Gonzalez-Losada T, McIver B, Reinalda ME, Grant CS, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period. *Surgery* 2008;144:980-8.
- 14) Pellegriti G, Scollo C, Lumera G, Regalbuto C, Vigneri R, Belfiore A. Clinical behavior and outcome of papillary thyroid cancers smaller than 1.5 cm in diameter: study of 299 cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3713-20.
- 15) Cheema Y, Replinger D, Elson D, Chen H. Is tumor size the best predictor of outcome for papillary thyroid cancer? *Ann Surg Oncol* 2006;13:1524-8.
- 16) Furlan JC, Bedard Y, Rosen IB. Biologic basis for the treatment of microscopic, occult well-differentiated thyroid cancer. *Surgery* 2001;130:1050-4.
- 17) Rosen IB, Azadian A, Walfish PG. Adverse aspects of small thyroid cancer and need for treatment. *Head Neck* 1995;17:373-6.
- 18) Salvadori B, Del Bo R, Pilotti S, Grassi M, Cusumano F. "Occult" papillary carcinoma of the thyroid: a questionable entity. *Eur J Cancer* 1993;29A:1817-20.
- 19) Cappelli C, Castellano M, Braga M, Gandossi E, Pirola I, De Martino E, et al. Aggressiveness and outcome of papillary thyroid carcinoma (PTC) versus microcarcinoma (PMC): a mono-institutional experience. *J Surg Oncol* 2007;95:555-60.
- 20) Noguchi S, Yamashita H, Murakami N, Nakayama I, Toda M,

- Kawamoto H. Small carcinomas of the thyroid. A long-term follow-up of 867 patients. *Arch Surg.* 1996;131:187-91.
- 21) Rodriguez JM, Moreno A, Parrilla P, Sola J, Soria T, Tebar FJ, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: clinical study and prognosis. *Eur J Surg* 1997;163:255-9.
 - 22) Rassael H, Thompson LD, Heffess CS. A rationale for conservative management of microscopic papillary carcinoma of the thyroid gland: a clinicopathologic correlation of 90 cases. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1998;255:462-7.
 - 23) Carcangiu ML, Zampi G, Pupi A, Castagnoli A, Rosai J. Papillary carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy. *Cancer* 1985;55:805-28.
 - 24) Rossi RL, Cady B, Silverman ML, Wool MS, Horner TA. Current results of conservative surgery for differentiated thyroid carcinoma. *World J Surg* 1986;10:612-22.
 - 25) Vickery AL Jr, Wang CA, Walker AM. Treatment of intrathyroidal papillary carcinoma of the thyroid. *Cancer* 1987;60:2587-95.
 - 26) DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:414-24.
 - 27) Fujimoto Y, Sugitani I. Postoperative prognosis of intrathyroidal papillary thyroid carcinoma: long-term (35-45 year) follow-up study. *Endocr J* 1998;45:475-84.
 - 28) Sugitani I, Fujimoto Y. Symptomatic versus asymptomatic papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome and prognostic factors. *Endocr J* 1999;46:209-16.
 - 29) Lin JD, Chen ST, Chao TC, Hsueh C, Weng HF. Diagnosis and therapeutic strategy for papillary thyroid microcarcinoma. *Arch Surg* 2005;140:940-5.
 - 30) Sugitani I, Yanagisawa A, Shimizu A, Kato M, Fujimoto Y. Clinicopathologic and immunohistochemical studies of papillary thyroid microcarcinoma presenting with cervical lymphadenopathy. *World J Surg* 1998;22:731-7.
 - 31) Baudin E, Travagli JP, Ropers J, Mancusi F, Bruno-Bossio G, Caillou B, et al. Microcarcinoma of the thyroid gland: the Gustave-Roussy Institute experience. *Cancer* 1998;83:553-9.
 - 32) Yamashita H, Noguchi S, Murakami N, Toda M, Yamashita H, Uchino S, et al. Extracapsular invasion of lymph node metastasis. A good indicator of disease recurrence and poor prognosis in patients with thyroid microcarcinoma. *Cancer* 1999;86:842-9.
 - 33) Kim TY, Hong SJ, Kim JM, Gu Kim W, Gong G, Ryu JS, et al. Prognostic parameters for recurrence of papillary thyroid microcarcinoma. *BMC Cancer* 2008;8:296-307.
 - 34) Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, et al. Preoperative ultrasonographic examination for lymph node metastasis: usefulness when designing lymph node dissection for papillary microcarcinoma of the thyroid. *World J Surg* 2004;28:498-501.
 - 35) Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, et al. Clinical significance of metastasis to the central compartment from papillary microcarcinoma of the thyroid. *World J Surg* 2006;30:91-9.
 - 36) Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, et al. Prognostic significance of extrathyroid extension of papillary thyroid carcinoma: massive but not minimal extension affects the relapse-free survival. *World J Surg* 2006;30:780-6.
 - 37) Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, et al. Minimal extrathyroid extension does not affect the relapse-free survival of patients with papillary thyroid carcinoma measuring 4 cm or less over the age of 45 years. *Surg Today* 2006;36:12-8.
 - 38) Ito Y, Miyauchi A, Jikuzono T, Higashiyama T, Takamura Y, Miya A, et al. Risk factors contributing to a poor prognosis of papillary thyroid carcinoma: validity of UICC/AJCC TNM classification and stage grouping. *World J Surg* 2007;31:838-48.
 - 39) Sanders LE, Rossi RL. Occult well differentiated thyroid carcinoma presenting as cervical node disease. *World J Surg* 1995;19:642-7.
 - 40) Sugino K, Kure Y, Iwasaki H, Ozaki O, Mimura T, Matsumoto A, et al. Metastases to the regional lymph nodes, lymph node recurrence, and distant metastases in nonadvanced papillary thyroid carcinoma. *Surg Today* 1995;25:324-8.
 - 41) Hay ID. Selective use of radioactive iodine in the postoperative management of patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *J Surg Oncol* 2006;94:692-700.
 - 42) Sawka AM, Thephamongkhon K, Brouwers M, Thabane L, Browman G, Gerstein HC. Clinical review 170: a systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3668-76.
 - 43) Pacini F, Schlumberger M, Harmer C, Berg GG, Cohen O, Duntas L, et al. Post-surgical use of radioiodine (131I) in patients with papillary and follicular thyroid cancer and the issue of remnant ablation: a consensus report. *Eur J Endocrinol* 2005;153:651-9.
 - 44) Cailleux AF, Baudin E, Travagli JP, Ricard M, Schlumberger M. Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer? *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:175-8.
 - 45) Torlontano M, Attard M, Crocetti U, Tumino S, Bruno R, Costante G, et al. Follow-up of low risk patients with papillary thyroid cancer: Role of neck ultrasonography in detecting lymph node metastases. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3402-7.
 - 46) Torlontano M, Crocetti U, Augello G, D'Aloiso L, Bonfitto N, Varraso A, et al. Comparative evaluation of recombinant human thyrotropin-stimulated thyroglobulin levels, 131I whole-body scintigraphy, and neck ultrasonography in the

- follow-up of patients with papillary thyroid microcarcinoma who have not undergone radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:60-3.
- 47) Schlumberger M, Berg G, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B, et al. Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. *Eur J Endocrinol* 2004;150:105-12.
- 48) Kim TY, Kim WB, Kim ES, Ryu JS, Yeo JS, Kim SC, et al. Serum thyroglobulin levels at the time of 131I remnant ablation just after thyroidectomy are useful for early prediction of clinical recurrence in low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1440-5.
- 49) Grossman RF, Tu SH, Duh QY, Siperstein AE, Novosolov F, Clark OH. Familial nonmedullary thyroid cancer. An emerging entity that warrants aggressive treatment. *Arch Surg* 1995;130:892-9.
- 50) Alsanea O, Wada N, Ain K, Wong M, Taylor K, Ituarte PH, et al. Is familial non-medullary thyroid carcinoma more aggressive than sporadic thyroid cancer? A multicenter series. *Surgery* 2000;128:1043-51.
- 51) Sturgeon C, Clark OH. Familial nonmedullary thyroid cancer. *Thyroid* 2005;15:588-93.
- 52) Triponez F, Wong M, Sturgeon C, Caron N, Ginzinger DG, Segal MR, et al. Does familial non-medullary thyroid cancer adversely affect survival? *World J Surg* 2006;30:787-93.
- 53) Sippel RS, Caron NR, Clark OH. An evidence-based approach to familial nonmedullary thyroid cancer: Screening, clinical management, and follow-up. *World J Surg* 2007;31:924-33.
- 54) Uchino S, Noguchi S, Kawamoto H, Yamashita H, Watanabe S, Yamashita H, et al. Familial nonmedullary thyroid carcinoma characterized by multifocality and a high recurrence rate in a large study population. *World J Surg* 2002;26:897-902.
- 55) Ito Y, Kakudo K, Hirokawa M, Fukushima M, Yabuta T, Tomoda C, et al. Biological behavior and prognosis of familial papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 2009;145:100-5.
- 56) Maxwell EL, Hall FT, Freeman JL. Familial non-medullary thyroid cancer: a matched-case control study. *Laryngoscope* 2004;114:2182-6.
- 57) Loh KC. Familial nonmedullary thyroid carcinoma: a meta-review of case series. *Thyroid* 1997;7:107-13.
- 58) Piper HG, Bugis SP, Wilkins GE, Walker BA, Wiseman S, Baliski CR. Detecting and defining hypothyroidism after hemithyroidectomy. *Am J Surg* 2005;189:587-91.
- 59) Miller FR, Paulson D, Prihoda TJ, Otto RA. Risk factors for the development of hypothyroidism after hemithyroidectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132:36-8.
- 60) De Carlucci D Jr, Tavares MR, Obara MT, Martins LA, Hojaij FC, Cernea CR. Thyroid function after unilateral total lobectomy: risk factors for postoperative hypothyroidism. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;134:1076-9.
- 61) Antonelli A, Miccoli P, Ferdeghini M, Di Coscio G, Alberti B, Iacconi P, et al. Role of neck ultrasonography in the follow-up of patients operated on for thyroid cancer. *Thyroid* 1995;5:25-8.
- 62) Kouvaraki MA, Shapiro SE, Fornage BD, Edeiken-Monro BS, Sherman SI, Vassilopoulou-Sellin R, et al. Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. *Surgery* 2003;134:946-55.
- 63) Sutton RT, Reading CC, Charboneau JW, James EM, Grant CS, Hay ID. US-guided biopsy of neck masses in postoperative management of patients with thyroid cancer. *Radiology* 1988;168:769-72.